ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BCG Apogepha 100 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zur intravesikalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg lebende, attenuierte *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vom brasilianischen Moreau-Unterstamm.
In einer Durchstechflasche sind mindestens 300 Millionen lebende, attenuierte Einheiten BCG enthalten.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zur intravesikalen Anwendung.
Weißes bis cremefarbenes, trockenes, amorphes Pulver und klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung oberflächlicher, epithelialer, nicht-muskelinvasiver Urothelkarzinome:
- T_{is} – carcinoma in situ
- T_a – epitheliales Karzinom begrenzt auf die Schleimhaut
- T_1 - epitheliales Karzinom begrenzt auf die Harnblasenwand

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Durchstechflasche BCG Apogepha 100 mg entspricht einer vollständigen Dosis für die intravesikale Instillation. Das enthaltene Pulver wird in 50 ml steriler, isotonischer Natriumchloridlösung suspendiert.

BCG Apogepha 100 mg sollte frühestens 14 Tage nach einer Harnblasenbiopsie oder transurethraler Resektion des Blasentumors (TUR-B) in die Harnblase instilliert werden.

Die Instillation mit BCG Apogepha 100 mg soll einmal wöchentlich über 6 Wochen hinweg als Induktionstherapie erfolgen.

Um eine optimale Wirksamkeit zu erzielen, wird die darauffolgende Erhaltungstherapie einmal wöchentlich über 3 Wochen hinweg in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 nach Beginn des Induktionszyklus durchgeführt. Basierend auf der Tumorklassifikation sowie einer Abwägung von Risiken und Nutzen wird eine Gesamttherapiedauer zwischen 1 bis 3 Jahren empfohlen.

Auch wenn eine Erhaltungstherapie das Wiederauftreten verringert sowie ein weiteres Fortschreiten verringern kann, können die durch die Behandlung bedingten Nebenwirkungen und Beschwerden bei manchen Patienten den Nutzen überwiegen. Daher ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung der Patienten-Präferenzen wichtig, bevor mit einer Erhaltungstherapie begonnen oder diese fortgesetzt wird. Weiterhin sollte anhand der Tumorklassifikation und des klinischen Ansprechens beurteilt werden, inwieweit eine alle 6 Monate erfolgende Erhaltungstherapie über das erste Behandlungsjahr hinaus erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von BCG Apogepha 100 mg bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Zur Zubereitung einer Suspension zur intravesikalen Anwendung wird eine Durchstechflasche BCG Apogepha 100 mg in 50 ml 0,9%iger isotonischer Natriumchloridlösung suspendiert (siehe Abschnitt 6.6).

Die Harnblase muss vor der BCG-Instillation entleert sein. Ein Harnröhrenkatheter wird unter aseptischen Bedingungen in die Blase eingeführt. Es sollte eine ausreichende Menge Gleitmittel verwendet werden, um die Möglichkeit einer Traumatisierung der Harnblasenschleimhaut und damit das Risiko schwerer Komplikationen zu verringern, und um die mit dem Eingriff verbundenen Beschwerden für den Patienten zu verringern. Anschließend soll die gesamte BCG-Suspension (50 ml) langsam über den Katheter in die Blase instilliert werden.

Der Katheter kann nun entfernt werden.

Der Patient sollte 3 - 4 Stunden vor und 2 Stunden nach der Verabreichung der BCG-Suspension keine Flüssigkeiten zu sich nehmen.

Die instillierte BCG-Suspension muss 2 Stunden in der Harnblase verbleiben. In diesem Zeitraum sollte der Patient seine Körperposition alle 15 Minuten verändern (Bauchlage, Rückenlage, Seitenlage).

Zwei Stunden nach der Instillation der BCG-Suspension sollte der Patient sitzend die Harnblase entleeren. Gelingt dies nicht, sollte der Patient durch medizinisches Fachpersonal katheterisiert und so der restliche Urin entfernt werden. Nach der Blasenentleerung wird die Toilette mit Standarddesinfektionsmitteln gereinigt.

Sofern keine besondere medizinische Gegenanzeige besteht, wird eine Hyperhydratation des Patienten für 24 Stunden nach jeder Instillation empfohlen. Eine Blasenentleerung soll regelmäßig erfolgen.

Den mit BCG Apogepha 100 mg behandelten Patienten sollten die Gebrauchsinformation und die Patienten-Informationskarte ausgehändigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Intravesikale Instillation von BCG Apogepha 100 mg darf nicht durchgeführt werden:
- bei angeborenem oder erworbenem Defekt des Immunsystems,
- während der Behandlung mit Immunsuppressiva (z.B. Kortikosteroide, Zytostatika oder Strahlentherapie),
- bei einer Radiotherapie der Harnblase in der Vorgeschichte,
- während der Schwangerschaft, Stillzeit oder bei Verdacht auf Schwangerschaft,
- bei akuter Infektion des Harntraktes (siehe Abschnitt 4.4). Asymptomatische, isolierte Leukozyturie und asymptomatische Bakteriurie sind keine Kontraindikationen für die intravesikale Therapie mit BCG Apogepha 100 mg und eine antibiotische Prophylaxe ist nicht erforderlich.
- bei signifikanter Blutung der Blase,
- bei aktiver Tuberkulose oder anderen Krankheiten, die mit Tuberkulostatika behandelt werden. Das Risiko einer aktiven Tuberkulose muss durch eine entsprechende Anamnese und, falls

erforderlich, durch diagnostische Untersuchungen gemäß nationalen Anforderungen ausgeschlossen werden.
- vor Ablauf von 2 bis 3 Wochen nach TUR-B, einer Blasenbiopsie oder einer traumatischen Katheterisierung,
- bei Vorliegen einer Harnblasenwandperforation, die zu einem erhöhten Risiko für schwere systemische Infektionen führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BCG Apogepha 100 mg darf nicht intravenös, subkutan, intramuskulär oder zur Impfung gegen Tuberkulose verabreicht werden.

Symptome, Symptomenkomplexe und deren Behandlung
Siehe Abschnitt 4.8.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Der Umgang mit BCG Apogepha 100 mg sollte weder im selben Raum noch durch dasselbe Personal erfolgen, das Zytostatika zur intravenösen Anwendung vorbereitet. Das Präparat sollte nicht durch Personen mit einer bekannten Immunschwäche zubereitet werden.
Der Kontakt von BCG Apogepha 100 mg mit der Haut und den Schleimhäuten ist zu vermeiden. Eine Kontaminierung kann zu einer allergischen Reaktion oder einer Infektion der betroffenen Stelle führen.

Das Gleitmittel für die Katheterisierung soll frei von tuberkulostatischen Wirkstoffen sein.
Die BCG-Suspension zur Verabreichung in die Blase soll unmittelbar vor der Instillation zubereitet werden.

Verschütten von BCG Apogepha 100 mg
Verschüttete BCG-Suspension muss mit einem Desinfektionsmittel beseitigt werden, das nachweislich gegen Mykobakterien wirkt. Eine Kontamination der Haut ist mit einem entsprechenden Desinfektionsmittel zu behandeln.

Allgemeine Hygiene für den Patienten
Es wird empfohlen, nach dem Wasserlassen Hände und Genitalbereich zu waschen. Dies gilt vor allem für die ersten Miktionen nach einer BCG-Instillation. Sind verletzte Hautpartien kontaminiert, wird die Anwendung eines geeigneten Desinfektionsmittels empfohlen.

Schwere systemische BCG-Infektionen/Reaktionen
Eine traumatische Instillation kann BCG-bedingte septikämische Ereignisse, möglicherweise mit septischem Schock, fördern und zu einer potenziell lebensbedrohlichen Situation führen. Zu Behandlungsmöglichkeiten siehe Abschnitt 4.8.

Eine Harnwegsinfektion sollte vor jeder Blaseninstillation mit BCG Apogepha 100 mg ausgeschlossen werden. Eine Entzündung der Blasenschleimhaut kann das Risiko einer hämatologischen BCG-Dissemination erhöhen. Wenn eine Harnwegsinfektion während einer BCG-Therapie diagnostiziert wird, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Urinbefund normalisiert hat und die Antibiotikatherapie abgeschlossen wurde.

Vor Beginn der BCG-Therapie ist die Möglichkeit einer schweren systemischen BCG-Infektion zu berücksichtigen, die eine Anti-Tuberkulose-Therapie erforderlich macht. Das gilt insbesondere für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Bei Verdacht auf eine systemische Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden. BCG-Infektionen können tödlich verlaufen. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.8.

Im Gegensatz zu systemischen Infektionen stellt sich das Reiter-Syndrom als eine überwiegend immunvermittelte Reaktion dar, die nicht unbedingt durch eine BCG-Disseminierung verursacht wird, sondern auch durch nur in den Harnwegen lokalisiertes BCG ausgelöst werden kann.

Fieber oder Makrohämaturie
Im Falle eines begleitenden Fiebers oder einer Makrohämaturie sollte die Behandlung bis zum Abklingen der Symptome verschoben werden.

Niedrige Blasenkapazität
Das Risiko einer Schrumpfblase kann bei Patienten mit einer niedrigen Blasenkapazität erhöht sein.

HLA-B27
Bei Patienten mit positivem HLA-B27 kann vermehrt eine reaktive Arthritis oder ein Reiter-Syndrom auftreten.

Manifestwerden einer latenten BCG-Infektion (einschließlich verspäteter Diagnose)
Es gibt vereinzelte Fallberichte, in denen BCG-Bakterien mehrere Jahre lang im Körper persistierten. Solche latenten BCG-Infektionen können Jahre nach der Erstinfektion manifest werden, insbesondere in Form von granulomatöser Pneumonitis, Abszessen, infizierten Aneurysmen, Infektion eines Implantats, Transplantats oder des umgebenden Gewebes.
Der Patient muss auf die Möglichkeit eines späten Ausbruchs latenter BCG-Infektionen aufmerksam gemacht und über die Maßnahmen beim Auftreten von Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust unbekannter Ursache aufgeklärt werden.
Bei Verdacht auf eine manifest gewordene latente BCG-Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden.

Ältere Patienten
Die Anwendung von BCG bei älteren Patienten ist nicht kontraindiziert. Das Risiko einer systemischen BCG-Infektion/-Reaktion sollte jedoch vor der ersten Anwendung berücksichtigt werden. Ältere Patienten können eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion haben, die im Fall einer schweren systemischen BCG-Infektion/-Reaktion einen Einfluss auf die Behandlung mit Tuberkulosearzneimitteln haben kann. Besondere Vorsicht ist auch bei älteren Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand geboten.

Patienten mit Kontakt zu immunsupprimierten Personen
Patienten, die mit BCG Apogepha 100 mg behandelt werden, sollten bei Kontakt mit immunsupprimierten Patienten angemessene hygienische Maßnahmen anwenden. *M. bovis* ist weniger pathogen als *M. tuberculosis*; obwohl eine Übertragung von Mensch zu Mensch bisher noch nicht berichtet wurde, kann sie jedoch insbesondere bei immunsupprimierten Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Sexuelle Übertragung
Über eine sexuelle Übertragung von BCG-Bakterien wurde bisher nicht berichtet, es wird aber empfohlen, während des Geschlechtsverkehrs für eine Woche nach der BCG-Instillation Kondome zu benutzen.
Innerhalb von 48 Stunden nach der intravesikalen Instillation wird sexuelle Abstinenz empfohlen.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Produkt soll nicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit Zytostatika behandelt werden oder Steroide systemisch verabreicht bekommen. Topische Steroide sind keine Kontraindikation für die Behandlung mit BCG Apogepha 100 mg.

BCG-Bakterien sind empfindlich gegenüber Tuberkulostatika (z. B. Ethambutol, Streptomycin, p-Aminosalicylsäure (PAS), Isoniazid (INH) und Rifampicin), Antibiotika und Antiseptika. Eine Resistenz gegen Pyrazinamid und Cycloserin ist beschrieben worden.

Während einer intravesikalen BCG-Instillationstherapie sollte die gleichzeitige Anwendung von Tuberkulostatika und Antibiotika wie Fluorochinolonen, Doxycyclin oder Gentamicin wegen der Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber diesen Arzneimitteln vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von BCG bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von BCG Apogepha 100 mg während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit
Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob BCG/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. BCG Apogepha 100 mg ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Es wurde gezeigt, dass eine intravesikale BCG-Therapie die Spermatogenese nachteilig beeinflussen und zu einer Oligospermie oder Azoospermie führen kann. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass diese Wirkungen möglicherweise vorübergehender und reversibler Natur sind. Männer sollten sich vor Therapiebeginn trotzdem hinsichtlich einer möglichen Spermienkonservierung beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lokale oder systemische Symptome während der Therapie mit BCG Apogepha 100 mg können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
Selten: ≥1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Nebenwirkung und Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt Zystitis und entzündliche Reaktionen (Granulom) der Blase, Prostatitis und/oder Epididymitis mit Herden verkäsender Nekrosen, Harnwegsinfektion, Orchitis, granulomatöse Entzündung der tieferen Schichten der Harnblasenwand, BCG-Infektion [Husten, schweres Fieber über 12 Stunden (Temperatur über 39,5 °C) oder Fieber über 2 Tage anhaltend (Temperatur über 38,5 °C)], schwere systemische BCG Reaktionen/-Infektion, BCG-Sepsis, miliare Pneumonie, Hautabszesse, Reiter-Syndrom (Konjunktivitis, asymmetrische Oligoarthritis und Zystitis), Gefäßinfektionen (z. B. infiziertes Aneurysma), Nierenabszess, BCG-Infektion von Implantaten und dem umgebenden Gewebe (z. B. Aortentransplantat, Defibrillator, Hüft- oder Knieprothese), regionale Lymphknoteninfektion, Osteomyelitis, Knochenmarkinfektion, Peritonitis, Psoas-Abszess, Infektion der Glans Penis, gegenüber Tuberkulostatika resistente Orchitis oder Epididymitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt Zytopenie, Anämie, Zervikale Lymphadentitis, Hämophagozytisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt Fieber (unter 38,5 ºC) mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgie oder Arthralgie über 2 Tage anhaltend, Hypersensitivitätsreaktionen (z.B. Dyspnoe, Husten, Ödeme im Gesicht)
Augenerkrankungen	Nicht bekannt Entzündungen des Auges (Chorioretinitis, Konjunctivitis, Uveitis), Gelbfärbung der Augen
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt Vaskulitis (einschließlich Vaskulitis des Zentralnervensystems), Gefäßfisteln, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt Granulomatöse Veränderungen in der Lunge

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Nausea, weißlicher oder gräulicher Stuhlgang, Erbrechen, intestinale Fisteln
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt Granulomatöse Veränderungen in der Leber, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt Gelbverfärbung der Haut, Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt Myalgie, Arthralgie, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt Harninkontinenz, Pollakisurie, Makrohämaturie, Blasentenesmen am Tag der Verabreichung, Dysurie, Polyurie, Harnwegsobstruktion, Schrumpfblase, Nierenversagen, Pyelonephritis, Nephritis (einschließlich tubulo-interstitielle Nephritis, interstitielle Nephritis und Glomerulonephritis)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt Schmerzen im Genitalbereich (z.B. Schmerzen in der Vagina, Dyspareunie), Oligospermie, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt Ermüdung, kurzzeitiger Anstieg der Körpertemperatur (38 ºC - 39 ºC), Unwohlsein, peripheres Ödem
Untersuchungen	Nicht bekannt Erhöhte Leberenzyme, Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA)

Die Behandlung des nicht-invasiven Harnblasenkarzinoms mit der intravesikalen Instillation mit BCG Apogepha 100 mg wird von den meisten Patienten gut toleriert. Lokale oder systemische Nebenwirkungen können dennoch auftreten.

In der Regel sind die beobachteten Symptome mild und vorübergehend. Die Nebenwirkungen können üblicherweise im Verlauf der Therapie zunehmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen eine akute Zystitis, welche häufig nach der zweiten bzw. dritten Administration auftritt. Pollakisurie, Hämaturie und Dysurie treten häufig am Tag der Therapie auf und lassen gewöhnlich nach wenigen Stunden wieder nach.

Häufig können Fälle von Myalgie und gelegentlich Arthritis/Arthralgien und Exantheme auftreten. In den meisten Fällen sind diese Symptome Zeichen einer Hypersensibilität gegenüber BCG. In einigen Fällen kann eine Unterbrechung oder ein Abbruch der BCG-Behandlung erforderlich sein.

Lokale Nebenwirkungen
Bei der überwiegenden Zahl der Patienten kommt es zu Schmerzen und Unwohlsein bei der Miktion sowie zu verstärktem Harndrang. Zystitis und entzündliche Reaktionen (Granulome) der Blase sind ein Bestandteil der antineoplastischen Aktivität. Weitere lokale Nebenwirkungen werden beobachtet: Makrohämaturie, Harnwegsinfektion, Einschränkung der Blasenkapazität, Harnstauung, Schrumpfblase, symptomatische granulomatöse Prostatitis, Orchitis, Epididymitis, Nierenabszess. Darüber hinaus können Beschwerden im Genitalbereich (z. B. Schmerzen in der Vagina, Dyspareunie) auftreten.

Vorübergehende systemische BCG-Reaktion
Niedriges Fieber, grippeähnliche Symptome und allgemeines Unwohlsein können auftreten. Diese Symptome bilden sich in der Regel innerhalb von 24 - 48 Stunden zurück und sollten mit symptomatischen Maßnahmen behandelt werden. Sie sind als Zeichen der gewünschten beginnenden

immunologischen Reaktion zu werten. Alle Patienten, die das Arzneimittel erhalten, sollten sorgfältig überwacht und angewiesen werden, Fieber und Reaktionen außerhalb des Harntrakts dem Arzt mitzuteilen.

Schwere systemische Nebenwirkungen/Infektionen
Die Unterscheidung einer BCG-Infektion von einer BCG-Immunreaktion stellt eine Herausforderung dar, da die Symptome zu Beginn sehr ähnlich sind. Im Gegensatz dazu ist eine vorübergehende systemische BCG-Reaktion eine sehr häufige Nebenwirkung, die differenziert werden muss.

Die klinischen Anzeichen und Symptome einer BCG-Infektion/-Reaktion zu Beginn sind Fieber > 39,5 °C über mindestens 12 Stunden, Fieber > 38,5 °C über mindestens 48 Stunden und Verschlechterung des Allgemeinzustandes.
Typische Anzeichen einer Infektion sind die Entwicklung einer miliaren Pneumonie, granulomatöse Hepatitis, Auffälligkeiten im Leberfunktionstest (insbesondere Erhöhung der alkalischen Phosphatase), Organstörungen (außerhalb des Urogenitaltrakts) mit bioptisch gesicherter granulomatöser Entzündung im Laufe der Zeit.
Bei Verdacht auf eine systemische Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden. BCG-Infektionen können tödlich verlaufen.

Obwohl sich die Symptome einer systemischen BCG-Infektion nicht von einer Tuberkulose unterscheiden, muss der Patient nicht isoliert werden, da *M. bovis* für den Menschen weniger pathogen als *M. tuberculosis* ist.

Bei einer manifest gewordenen latenten Infektion zeigen die Patienten in der Regel Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust unbekannter Ursache. Mehrere Fallberichte zeigen, dass die Diagnose schwierig ist, da die Symptome variieren und ein kausaler Zusammenhang mit einer BCG-Infektion von den Ärzten nicht vermutet wird.
Eine korrekte und frühzeitige Diagnose und damit eine angemessene Behandlung ist für das Therapieergebnis wichtig, insbesondere zur Vermeidung eines tödlichen Verlaufs bei älteren oder geschwächten Patienten.
Bitte beachten Sie, dass zu diesem Thema eine Patienten-Informationskarte verfügbar ist, die dem Patienten ausgehändigt werden muss (siehe auch Abschnitt 4.4).
Bei Verdacht auf eine manifest gewordene latente BCG-Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden.

Der zusätzliche Einsatz von Corticosteroiden kann bei Sepsis, granulomatösen Reaktionen (Lunge oder Leber) und anderen immunvermittelten Reaktionen wie Konjunktivitis, Arthritis oder Reiter-Syndrom empfohlen werden.

Behandlungsempfehlungen siehe folgende Tabelle:

Behandlung von Symptomen und Syndromen	
Symptom oder Syndrom	**Behandlung**
1) Symptome einer Blasenirritation < 48 h	*Symptomatische Behandlung*
2) Symptome einer Blasenirritation ≥ 48 h	Unterbrechung der BCG-Behandlung und Beginn einer Behandlung mit Chinolonen. Falls nach 10 Tagen kein vollständiger Rückgang der Symptomatik eingetreten ist, ist für 3 Monate Isoniazid (INH)* zu geben. Falls eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wurde, muss die BCG-Therapie abgebrochen werden.
3) Gleichzeitige bakterielle Harnwegsinfektion	Aussetzen der BCG-Therapie bis zur Normalisierung des Urinbefundes und beendeter antibiotischer Behandlung.

4) Andere unerwünschte Effekte im Urogenitaltrakt: symptomatische granulomatöse Prostatitis, Epididymitis und Orchitis, Harnstauung und Nierenabszess	Unterbrechung der BCG-Therapie. Gabe von Isoniazid (INH)* und Rifampicin* für 3 bis 6 Monate. Falls eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wurde, muss die BCG-Therapie abgebrochen werden.
5) Fieber < 38,5 °C für < 48 h	Symptomatische Behandlung mit Paracetamol.
6) Hautausschläge, Arthralgie oder Arthritis oder Reiter-Syndrom	Unterbrechung der BCG-Therapie. Evtl. Konsultation eines Spezialisten für Infektionskrankheiten. Behandlung mit Antihistaminika oder nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln. Im Fall einer immunvermittelten Reaktion sollte der Einsatz von Cortison in Betracht gezogen werden. Falls kein Rückgang der Symptome: Gabe von Isoniazid* für 3 Monate. Falls eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wurde, muss die BCG-Therapie unbedingt abgebrochen werden.
7) Systemische BCG-Reaktion/-Infektion** ohne Zeichen eines septischen Schocks	Unbedingter Abbruch der BCG-Behandlung. Evtl. Konsultation eines Spezialisten für Infektionskrankheiten. Dreifachtherapie mit Tuberkulostatika* über 6 Monate und niedrig dosierte Corticosteroidtherapie.
8) Systemische BCG-Reaktion/-Infektion mit Zeichen eines septischen Schocks	Unbedingter Abbruch der BCG-Behandlung. Sofortige Dreifachtherapie mit Tuberkulostatika* kombiniert mit Hochdosistherapie schnellwirksamer Kortikoide. Konsultation eines Spezialisten für Infektionskrankheiten.

* Hinweis: BCG-Bakterien sind derzeit gegenüber allen gängigen Tuberkulostatika sensitiv, außer gegenüber Pyrazinamid. Bei einer Notwendigkeit einer Dreifachtherapie werden derzeit zumeist Isoniazid (INH), Rifampicin und Ethambutol empfohlen.
** siehe Definition oben

Gewöhnlich bilden sich die Symptome nach spätestens 3 Tagen zurück.

Sehr selten erfordern die gerade genannten Symptome eine Unterbrechung der BCG-Behandlung und die Verabreichung von Tuberkulostatika.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer möglichen BCG-Infektion bilden sich gewöhnlich nach einer antimikrobiellen Behandlung zurück.

<u>Reduktion von Nebenwirkungen</u>
- Rauchentwöhnung (falls der Patient Raucher ist)
- Empfehlung zum Ausruhen
- Alkoholkonsum während der Behandlung vermeiden
- Anweisungen des Arztes befolgen und empfohlene Medikamente regelmäßig einnehmen

<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u>
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Falls eine höhere Dosis als empfohlen verabreicht wurde oder die Verweildauer in der Harnblase länger als vorgeschrieben war, sollte die Harnblase mehrfach mit steriler, isotonischer Natriumchloridlösung gespült werden. Die Harnblase sollte komplett geleert werden (mittels eines Katheters bei Patienten mit Restharn) und im Falle septischer Symptome Tuberkulostatika verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien,
ATC Code: L03AX03

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

BCG wird als unspezifisches Immunstimulanz angewendet (siehe 4.1).

Die intravesikale Behandlung mit BCG soll den primären Tumor eliminieren bzw. die Rezidivrate verringern oder das Auftreten eines Rezidivs verzögern und die Progressionsrate reduzieren. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Die Instillation von BCG Apogepha 100 mg in die Harnblase führt zu einem (gewünschten) inflammatorischen Prozess in der Harnblase. Das körpereigene Immunsystem wird stimuliert, sich gegen die Krebserkrankung zu richten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten aus konventionellen pharmakologischen Studien zur Sicherheit und Toxizität lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Mutagenität, Karzinogenität oder Reproduktionstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Natriumhydrogenglutamat 1 H_2O
Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 18 Monate
Lösungsmittel: 3 Jahre

Die rekonstituierte Suspension ist sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 1, 3, 5 oder 6 Durchstechflaschen (Braunglas, Typ I) mit jeweils 100 mg BCG und 1, 3, 5 oder 6 Applikationssystemen mit jeweils 50 ml Lösungsmittel, Katheter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

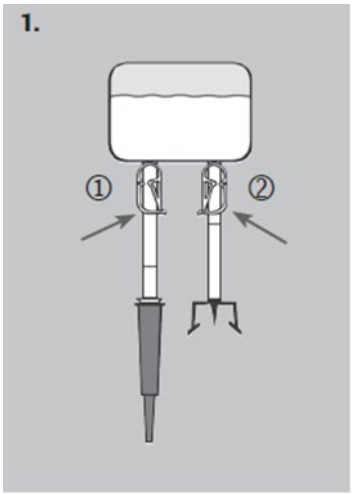
Hinweise zur Handhabung
Die Anwendung des Katheters sollte mit Vorsicht erfolgen, um Verletzungen des Epithels zu vermeiden, was zu einer systemischen BCG-Infektion führen kann. Um das Risiko einer traumatischen Katheterisierung zu minimieren und Beschwerden für den Patienten zu reduzieren, wird die Anwendung eines Gleitmittels empfohlen. Frauen benötigen möglicherweise weniger Gleitmittel als Männer. Eine Entleerung der Blase nach Katheterisierung verringert die Menge an restlichem Gleitmittel, bevor BCG angewendet wird.

Die BCG-Suspension zum intravesikalen Gebrauch ist sofort nach der Zubereitung zu verwenden. Die Zubereitung von BCG Apogepha 100 mg sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen und von geschultem Personal mit geeigneter Schutzkleidung (sterile Handschuhe, Maske, Kopfbedeckung) durchgeführt werden. Durch BCG-Suspension kontaminierte Körperstellen oder andere Oberflächen sollten mit einem geeigneten Desinfektionsmittel behandelt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

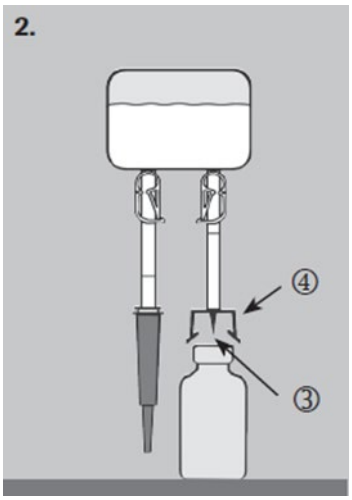
Rekonstitution von BCG Apogepha 100 mg

1. Klarsicht-Sterilverpackung oben mittig aufreißen und das Applikationssystem mit der 0,9 %igen Natriumchloridlösung entnehmen. Weiße Klemmverschlüsse ① und ② auf beiden Seiten durch Drücken der Riffelfläche schließen.

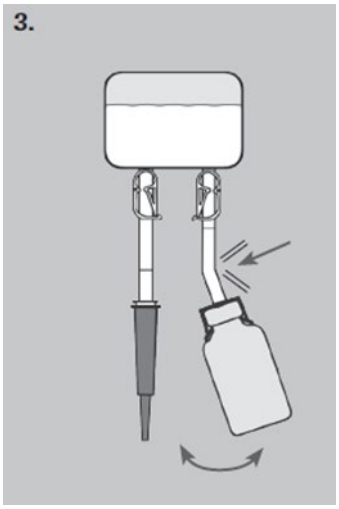


2. Arzneimittelflasche auf festen Untergrund stellen, Deckel-Kappe entfernen und den Anstechdorn ③ des Applikationssystems mittig und senkrecht durch den Gummistopfen der

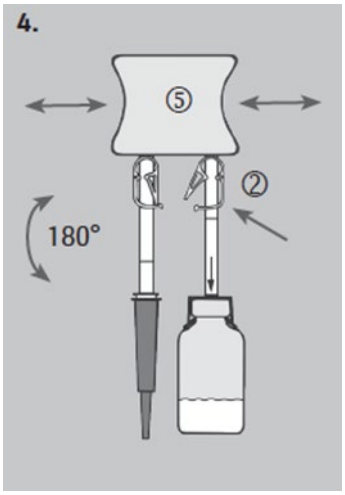
Arzneimittelflasche einstechen. Der Klemm-Bügel ④ des Applikationssystems ist abschließend unter dem Aluminiumrand der Arzneimittelflasche fixiert (hörbares und spürbares Einrasten).



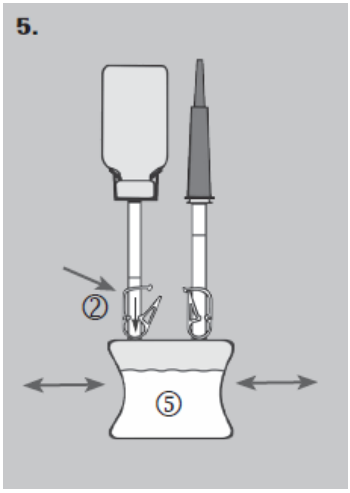
3. Roten Knickverschluss an der Sollbruchstelle durch Hin- und Herbiegen aufbrechen.



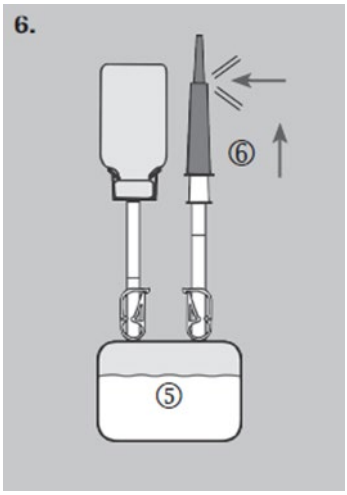
4. Weißen Klemmverschluss ② zur Arzneimittelflasche durch Zurückdrücken des unteren Klemmenrandes öffnen. 0,9 %ige Natriumchloridlösung durch Zusammendrücken des Beutels ⑤ in die Arzneimittelflasche pumpen. Applikationssystem mit der Arzneimittelflasche nach oben drehen.



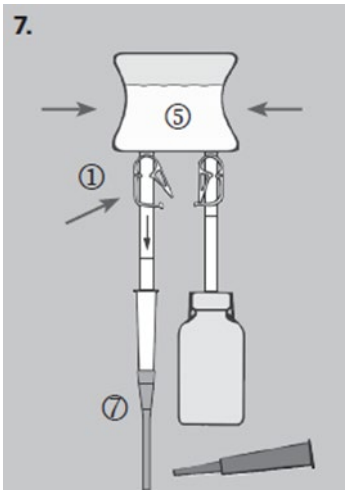
5. Rekonstituiertes Produkt vollständig durch Zusammendrücken des Beutels ⑤ zurückpumpen, den Pumpvorgang (siehe Punkt 4 und 5) wiederholen und dann den weißen Klemmverschluss ② zur Arzneimittelflasche schließen.



6. Blaue Steril-Schutzkappe ⑥ am Katheteranschluss an der Spitze knicken. Somit wird der darunterliegende Katheteranschluss geöffnet. Danach die blaue Kappe ⑥ abziehen.



7. Das Applikationssystem an den in der Harnröhre positionierten, kompatiblen Katheter ⑦ anschließen (konische Aufsteckverbindung). Weißen Klemmverschluss ① am Katheteranschluss öffnen und das gesamte rekonstituierte Produkt durch Zusammendrücken des Beutels ⑤ via Katheter in die Harnblase instillieren. Beutel zusammengedrückt lassen und das gesamte Applikationssystem zusammen mit dem Katheter gemäß den nationalen Anforderungen entsorgen.



7. INHABER DER ZULASSUNG

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Telefon 0351 3363-3
Telefax 0351 3363-440
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.12057.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.08.2022

10. STAND DER INFORMATION

10.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig